

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-110872

(43)公開日 平成9年(1997)4月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/22			C 0 7 D 487/22	
// A 6 1 K 49/00			A 6 1 K 49/00	C
49/04			49/04	K

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 10 頁)

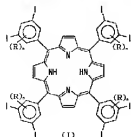
(21)出願番号	特開平7-299204	(71)出願人	000120456 栄研化学株式会社 東京都文京区本郷1丁目33番8号
(22)出願日	平成7年(1995)10月23日	(72)発明者	五十嵐 淑郎 茨城県日立市諏訪町2-8-16 クイーン メアリーノ202号
		(72)発明者	川上 貴教 茨城県日立市東成沢町3-7-15
		(72)発明者	森川 惇二 東京都北区王子5-26-20 栄研化学株式 会社王子事業所内
		(74)代理人	弁理士 尊 経夫 (外1名)
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ヨードポルフィリン誘導体

(57)【要約】

【課題】 一つの化合物でMRI造影剤及びX線造影剤としての機能を併有する化合物を得るための中間体として有用であるヨードポルフィリン誘導体を提供する。

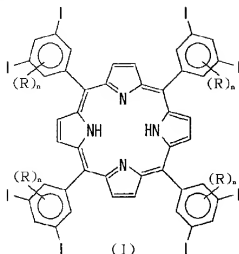
【解決手段】 式I〔式中、Rはヒドロキシル基を表わし、nは1ないし3の整数を表わす〕で表わされるヨードポルフィリン誘導体又はその金属錯体。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式I：

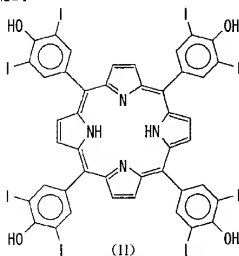
【化1】



〔式中、Rはヒドロキシル基を表わし、nは1ないし3の整数を表わす〕で表わされることを特徴とするヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体。

【請求項2】 式Iで表わされる化合物が次式II：

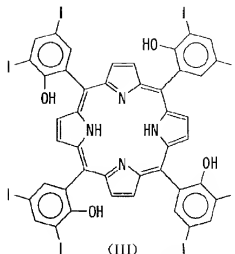
【化2】



で表わされる化合物であることを特徴とする請求項1記載のヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体。

【請求項3】 式Iで表わされる化合物が次式III：

【化3】



で表わされる化合物であることを特徴とする請求項1記載のヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、MRI造影剤及びX線造影剤を得るための中間体として使用することができる新規なヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ボルフィリン誘導体及びその金属錯体は高感度なスペクトル特性（例えば、吸光、蛍光、リン光）などの優れた機能を備え、又、ヘマトボルフィリンをはじめとする生体由来のボルフィリン化合物はガン腫瘍に選択的に集積することが知られていることから、近年、ボルフィリン誘導体又はその金属錯体を医療分野における種々の用途に用いるための試みがなされている。例えば特開平2-160789号公報には、ボルフィリン骨格の13-位及び17-位にプロピオン酸置換基又はプロピオン酸誘導体置換基を有するボルフィリン金属錯体、前記錯体を含有する製薬学的製剤（例えば、NMRI診断薬、レントゲン診断薬、超音波診断薬、光診断薬）、診断及び治療におけるその使用（例えば、放射線治療剤、光線治療剤）、前記錯体及び前記製剤の製造方法が開示されている。

【0003】ボルフィリン誘導体の金属錯体は水プロトンのNMR緩和時間を短縮することから、前記金属錯体をMRI造影剤として使用する試みもなされており、この場合、ボルフィリン誘導体又はその金属錯体は水に対して易溶性であることが好ましい。例えば特開平6-234661号公報には、スルホン置換基を導入することにより水溶性としたボルフィリン誘導体のマンガン錯体を含むMRI造影剤が開示されており、又、特開平7-82285号公報には、水溶性のボルフィリン・リン酸誘導体及び該化合物の金属錯体を含むMRI造影剤が開示されている。

【0004】ところで、MRI造影剤を使用するNMR診断（例えば、NMR-CT）と並んで、X線造影剤を使用するX線診断（例えば、X線-CT）も現在の有力な診断手段である。X線造影剤として種々の化合物の使用が提案されており、例えば特開平6-321867号公報には、有効なX線吸収体であるヨウ素原子を含むヨード安息香酸誘導体からなるX線造影剤が開示されている。

【0005】

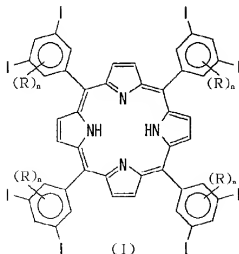
【発明が解決しようとする課題】NMR診断（例えば、NMR-CT）及びX線診断（例えば、X線-CT）は医学的診断において併用されることも多いが、前述の如く、MRI造影剤として要求される性質とX線造影剤として要求される性質とは全く異なるため、従来、MRI造影剤及びX線造影剤としては各々別の薬剤（化合物又は組成物）が使用されてきた。しかしながら、MRI造影剤及びX線造影剤として各々別の薬剤を使用する場合には、前記薬剤を被検体（例えば患者）に別々に投与しなければならず、投与が繁雑となり、又、そのため、NMR診断及びX線診断を連続して行うことも困難であった。

【0006】本発明は前記従来技術における問題点を解決するためのものであり、その目的とするところは、一つの化合物でMRI造影剤及びX線造影剤としての機能を併有する化合物を得るための中間体として使用することができる新規なヨードボルフィリン誘導体を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明のヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体は、次式I：

【化4】



〔式中、Rはヒドロキシル基を表わし、nは1ないし3の整数を表わす〕で表わされることを特徴とする。

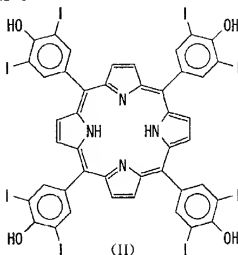
【0008】

【発明の実施の形態】ヒドロキシル基Rは、式Iで表わ

される化合物のベンゼン環に1個ないし3個導入されていてよい。式Iで表わされる化合物は、ボルフィリン誘導体を得るための慣用の方法又はこれに準じた方法を用いて容易に得ることができる。

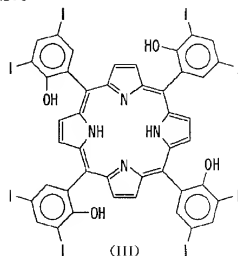
【0009】前記式Iで表わされる化合物のうち、例えば、次式II：

【化5】



で表わされる化合物〔5, 10, 15, 20-テトラキス(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシフェニル)ボルフィン；以下、p-THI₂ PPPと略記する〕、及び次式III：

【化6】



で表わされる化合物〔5, 10, 15, 20-テトラキス(3, 5-ジヨード-2-ヒドロキシフェニル)ボルフィン；以下、o-THI₂ PPPと略記する〕は共に、出発原料を容易に得ることができるので好ましい。

【0010】式Iで表わされるヨードボルフィリン誘導体を所望の金属塩、例えば、鉄、マンガン、チタン、銅、バナジウム、ガドリニウムなどの金属（常磁性金属）の塩と反応させると、式Iで表わされるヨードボル

フィリン誘導体の相当する金属錯体を簡単に得ることができる。前記金属塩は、得られる金属錯体の用途に応じて適宜選択する。

【0011】本発明の新規なヨードボルフィリン誘導体は、合成が容易であると共に官能性基であるヒドロキシル基をボルフィリン1分子当たり4～12個含んでいるため、それ自体は非水溶性であるが、前記ヒドロキシル基に親水性基（例えば、スルホン酸基やリン酸基）を更に結合させることにより、容易に水溶性のヨードボルフィリン誘導体に変換可能である。

【0012】

【実施例】以下の実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

1：ヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体の合成全てアドラーの方法（A.D. Adler, et. al., J. Org. Chem.,

32, 476 (1967)）に準拠して合成した。なお、他の試薬は表記されていない限り市販品特級を用い、水は再蒸留水を使用した。

【0013】1-1：p-THI₂ PPの合成

＜合成＞ 全還流冷却器を付けた500mlのセパラブルフラスコにプロピオン酸約400mlを入れ、マントルヒーターで加熱した。沸騰後、プロピオン酸約50mlに溶かした3，5-ジヨード-4-ヒドロキシベンズアルデヒド（ランカスター（Lancaster）社製）15gを滴下し、次いで等モル量のピロール（約2，8ml）を滴下し、40分還流した。放冷後、反応溶液を冷蔵庫で一晩熟成し、紫色の結晶が析出したら、これをG4ガラスフィルターで濾過した。

＜精製＞ 結晶をまずプロピオン酸で、次いで水：メタノール＝1：1の混合溶媒で洗浄・濾過した後、冷アセトンで数回洗浄・濾過を繰り返した。収量5g、収率28%。

【0014】1-2：p-Mn（THI₂ PP）の合成
＜合成＞ 全還流冷却器を付けた100mlの平底フラスコに水：DMSO＝1：2の混合溶媒80mlを入れ、スターラで攪拌しながら順にp-THI₂ p.p.O.

0.2g、酢酸マンガノ0.02g、酢酸ナトリウム0.05gを加えて溶かした。水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを9～10程度に調整した後、ホットプレートスターラで攪拌しながら100～120℃で約6時間還流した。TLCにてスポットが1点となったところを反応の終点とした。なお、更に加熱し続けるとボルフィン環が分解するので注意を要する。

＜精製＞ 蒸留水を加えて2倍程度に希釈した後、分液ロートに移し、酢酸エチルを50ml加えて振盪し、抽出した。次いで有機相を蒸留水で数回洗浄した後、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固した。収量1.85×10⁻²g、収率90%。

【0015】1-3：o-THI₂ PPの合成

＜合成＞ 全還流冷却器を付けた500mlのセパラブルフラスコにプロピオン酸約400mlを入れ、マントルヒーターで加熱した。沸騰後、プロピオン酸約50mlに溶かした3，5-ジヨード-サリチルアルデヒド〔アルドリッチ（Aldrich）社製〕7.5gを滴下し、次いで等モル量のピロール（約1.4ml）を滴下し、40分還流した。放冷後、反応溶液を冷蔵庫で一晩熟成し、沈澱が生じたら、これをG4ガラスフィルターで濾過した。

＜精製＞ 沈澱をまずプロピオン酸で、次いで水：メタノール＝1：1の混合溶媒で洗浄・濾過した後、ソックスレー脂肪抽出器でエタノール溶媒を用いて24時間抽出した。抽出液をロータリーエバポレーターで蒸発乾固した。収量5.1g、収率5%。

【0016】1-4：o-Mn（THI₂ PP）の合成
1-2のp-Mn（THI₂ PP）と同様の手順にて合成及び精製した。収率90%。

【0017】2：ヨードボルフィリン誘導体及びその金属錯体の元素分析及びスペクトル分析

2-1：ヨードボルフィリン誘導体の元素分析
p-THI₂ PP及びo-THI₂ PP（共に、分子量1694.0）の元素分析結果を下記表1に示す。

【表1】

表1：元素分析結果〔上の数値が測定値（%）、下（カッコ内）の数値が理論値（%）を示す〕

	p-THI ₂ PP	o-THI ₂ PP
H	1.499 (1.785)	1.450 (1.785)
C	30.511 (31.198)	31.386 (31.198)
N	2.936 (3.307)	2.737 (3.307)
H+C+N	34.946 (36.290)	35.573 (36.290)

【0018】2-2：ヨードホルフィン誘導体及びその金属錯体（マンガニ錯体）の紫外可視吸収スペクトル水/DMSO混合溶媒（水：DMSO=1：2）中での

紫外可視吸収スペクトルのピーク波長を下記表2に示す。

【表2】

表2：紫外可視吸収スペクトルのピーク波長（nm）

	p-THI ₂ PP	o-THI ₂ PP
遊離塩基（H ₂ P）型	405	418
Mn(III)(Mn-P) 錯体	473	484

【0019】2-3：ヨードホルフィン誘導体の赤外線吸収スペクトル
p-THI₂ PP及びo-THI₂ PPの赤外線吸収スペクトルを測定し、主な吸収帯の帰属を行った。

試料調製

各ヨードホルフィン誘導体1mgを300mgのKBrと均一に混合し、錠剤に成形した。

測定条件

Bruker社製の赤外線分光光度計（IFS-120HR）を使用して、下記条件で測定した。

ビームスプリッター：Ge/KBr

光源：超高圧水銀灯 グローバー

検出器

分解能

積算回数

ゼロフリンジ：2倍

アボタイゼーション関数：4P（台形）

位相補正：Mertz 法

Optical Filter

アパーチャー

ミラー速度

参照試料：KBr

結果

p-THI₂ PPの赤外線吸収スペクトルを図1に示し、o-THI₂ PPの赤外線吸収スペクトルを図2に示す。

吸収帯の帰属

各吸収帯を下記表3の如く帰属した。

【表3】

位置 (cm ⁻¹)		帰属
p-THI ₂ PP	o-THI ₂ PP	
3620	3625	ν OH
3010	3010	ν NH
3200-3100	3200-3100	ν CβH
3100-3000	3100-3000	ν (CH) Ph
1600-1500	1600-1500	ν (CC) Ph, ν (CC) Pyr
1500-1400	1500-1400	ν (CC) Pyr
1400-1300	1400-1300	δ (CH) Pyr
1300-1200	1300-1200	ν (NC), ν (C-φ)
1200-1000	1200-1000	ν (CC) ring, ν (CN) ring
1000以下	1000以下	面外振動

ν : 伸縮振動

δ : 面内変角振動

Ph : フェニル骨格

Pyr : ピレン骨格

ring : 環全体

I の関与する振動は600cm⁻¹以下では観測されていない。

参考文献

吸収帯の帰属に際しては、下記文献を参照した。

—1: νNHについて

ハンスーハイニンリッヒ リムバッハ(Hans-Heinrich Limbach), エルゲン ヘニッヒ(Jurgen Hennig) 及びヨセフ シェツルツ(Josef Stulz), J.Chem.Phys.5432,78(1983)。

—2: その他の振動について

1) キアオーユアン(Xiao-Yuan), ロマン エス. ツァーヌスツェウィック(Roman S. Czernuszewicz), ジェ

ームス アール. キンケイド(James R. Kincaid), ワイオリヴァー スー(Y. Oliver Su)及びトーマス ジー. スピロ(Thomas G. Spiro), J.Phys.Chem.,31.94(1990)。

2) エル.エル. グラドコフ(L. L. Gladkov), ケイ.エヌ. オルビョヴ(K.N. Solovyov), Spectrosc. Lett.,905,19(1986)。

【0020】3. 溶解特性の検討

合成した本発明のヨードボルフィリン誘導体(遊離型)について、水を含む各種の溶媒に対する溶解特性を検討した。結果を下記表4に示す。

【表4】

表4：溶解特性の検討結果

物質名	p-THI ₂ PP	o-THI ₂ PP
水	不溶	不溶
酢酸	難溶	難溶
プロピオン酸	不溶	不溶
メタノール	不溶	やや可溶
エタノール	不溶	可溶
アセトン	難溶	可溶
酢酸エチル	可溶	可溶
クロロホルム	可溶	可溶
DMF	可溶	可溶
DMSO	可溶	可溶
水酸化ナトリウム(pH12)	可溶	可溶
SDS溶液	不溶	不溶

【0021】表4の結果より、本発明のヨードホルフィン誘導体（遊離型）はそれ自体では水に不溶なので、水溶性とするには、適当な方法（例えば、硫酸やリン酸などを用いてヒドロキシル基を親水性エステル基に変える）を用いる必要がある。

【0022】4：MRI造影剤の中間体としての予備検討

本発明のヨードホルフィン誘導体が、MRI造影剤を得るための有用な中間体となり得るかどうかにについての予備検討を行った。

【0023】4-1：実験手順

4-1-1：被検物質

(a) p-THI₂ PP (Mn錯体)

(b) o-THI₂ PP (Mn錯体)

(c) MnCl₂・4H₂O (対照)

4-1-2：試薬・試液

DMSO（和光・特級）

0.25mM MnCl₂ 溶液

0.5mM MnCl₂ 溶液

4-1-3：使用機器

NMRスペクトロメーター（日本ブルカー社製、Minispec PC120, 0.47T）

ブロックヒーター（井内社製、DATAPLATE MODEL 350）

【0024】4-1-4：試験方法

<試料調製>

p-THI₂ PP (Mn錯体)

本品11.45mgをDMSO1mlに溶解し、水4mlを加えてよく混和し、試料溶液-1とした。試料溶液-1を水で2.4倍希釈して試料溶液-2、-3を調製した。

o-THI₂ PP (Mn錯体)

本品11.39mgをDMSO5mlに溶解し、試料溶

液-1とした。試料溶液-1を水で2.4倍希釈して試料溶液-2、-3を調製した。なお、本品はDMSOで溶解後、水を加えると沈澱が析出するので、前記パラ体とは調製条件を変えた。

MnCl₂・4H₂O

本品を水で溶解し、0.25mM及び0.5mM溶液を調製し、試料溶液-1、-2とした。

【0025】<緩和度の測定>緩和度(R)は、試料濃度に対して緩和速度(1/T)をプロットして得られる直線の傾きとして表わされる。そこでNMRスペクトロメーターにより、各試料溶液の緩和時間(T₁、T₂)を測定し、試料濃度及び緩和速度(R₁、R₂)を算出した。なお、直線の式は最小二乗法により求めた。

計算式：

【数1】

$$\text{緩和度}(R) = \frac{n \cdot \sum xy - \sum x \cdot \sum y}{n \cdot \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

ここで、n：プロット数

x：試料濃度(mM)

y：試料の緩和速度1/T(sec⁻¹)

測定：各試料溶液を予めブロックヒーターで40℃に温め、NMRスペクトロメーターで緩和時間(T₁、T₂)を測定した。

測定法：T₁…インバージョン リカバリー(Inversion Recovery)法(RM:EDM510A)

T₂…カーバーセルーマイブーム・ギル(Carr-Purcell-Meiboom-Gill)法(RM:EDM510A)

【0026】4-2：結果及び考察

各試料溶液の緩和時間の測定結果を表5に、又、各被検物質の緩和度の計算結果を表6に示す。

【表5】

表5：緩和時間の測定結果

被検物質	試料濃度(mM)	緩和時間(msec)	
		T ₁	T ₂
p-THI ₂ PP (Mn錯体)	0.338	310.81	176.82
	0.676	153.87	86.374
	1.352	76.88	46.815
o-THI ₂ PP (Mn錯体)	0.336	1219.7	—*
	0.672	785.36	
	1.345	450.64	
MnCl ₂	0.25	529.31	91.058
	0.5	281.95	46.190

*：測定不能

【表6】

表6：緩和度の計算結果

被検物質	緩和度 (sec ⁻¹ ・mM ⁻¹)	
	R ₁	R ₂
p-THI ₂ PP (Mn錯体)	9.65	15.35
o-THI ₂ PP (Mn錯体)	1.39	—*
MnCl ₂	6.63	42.67
Gd-DTPA	3.61	3.98

*：測定不能

【0027】緩和度の測定では、溶媒として水を用いることが理想的であるが、THI₂ PP (Mn錯体) は水に不溶で、均一に分散しないことから、p-THI₂ PP (Mn錯体) についてはDMSOに溶解後、水で希釈して試料溶液を調製し、測定した。一方、o-THI₂ PP (Mn錯体) はDMSOに溶解後、水で希釈すると沈澱し、水プロトンに対する測定は不可能であった。参考としてDMSO100%溶液とし、緩和度測定を試みたが、T₂ 値については測定不能で緩和度R₂を求めることができなかった。

【0028】p-THI₂ PP (Mn錯体) の緩和度を測定した結果、R₁、R₂ 共に比較的高い緩和度を有していた。溶媒組成が若干異なるため単純には比較できないが、MnCl₂ との比較から、Mnがボロフィリン骨

格に入ることにより、T₂ 短縮効果が1/3に減弱していることが判る。しかしながら、現在MRI造影剤として市販されているGd-DTPAと比較しても同等以上の高い緩和度を有していた。これらのことから、p-THI₂ PP (Mn錯体) は磁性的にMRI造影剤の中間体となり得ることが判った。

【0029】5：X線造影剤の中間体としての予備検討
本発明のヨードボロフィリン誘導体が、X線造影剤を得るための有用な中間体となり得るかどうかにについての予備検討を行った。

使用機種：X線CT 横河ProSeed (J)

撮像条件：120KV, 160mA, 3.0秒, 演算回数25回, 5mmスライス

測定結果を下記表7に示す。又、バックグラウンドを下記

表8に示す。

【表7】

表7：試料溶液のCT値

No	試料溶液	CT値
1	o-TI ₂ PP (2wt%DMSO溶液)	+1056.6±24.7
2	p-TI ₂ PP (2wt%DMSO溶液)	+1033.3±49.6
3	ioxaglic acid 水溶液 (2wt%DMSO溶液) (商品名：ヘキサプリックス320 希釈液)	+607.6±3.9
4	蒸留水	+5.6±2.2
5	オリーブ油	-124.7±2.5
6	DMSO	+456.4±3.0

【表8】

表8：バックグラウンドのCT値

No	バックグラウンド	CT値
1	アクリル	+118.6±2.9
2	空気 (5箇所測定)	-993.4±2.8 -993.1±2.8 -974.5±12.8 -978.1±4.9 -976.6±31.5

【0030】表7において、本発明のヨードボルフィリン誘導体 (No1, 2) と従来のX線造影剤 (No3) とを比較すると、本発明のヨードボルフィリン誘導体 (No1, 2) は従来のX線造影剤 (No3) よりも大きなCT値を有しており、本発明のヨードボルフィリン誘導体はX線造影剤を得るための有用な中間体となり得ることが判る。

【0031】

【発明の効果】上述の如く、本発明の新規なヨードボルフィリン誘導体又はその金属錯体は、合成が容易であると共に官能性基であるヒドロキシル基をボルフィリン1分子当たり4～12個含んでいるので、エステル化などの簡単な方法で容易に水に易溶性 (水溶性) のものに変えることが可能であり、又、一分子中に水プロトンのNMR緩和時間を短縮する構造 (ボルフィン環) と有効な

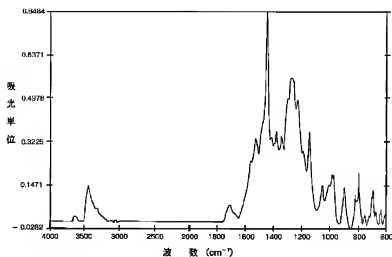
X線吸収体 (ヨウ素原子) とを併有しているため、一つの化合物でMRI造影剤及びX線造影剤としての機能を併有する化合物を得るための中間体として極めて有用である。更に、本発明の前記誘導体は、生体組織に対する適合性及び安全性が優れているため、取り扱いに便利であり適用範囲が広い。

【図面の簡単な説明】

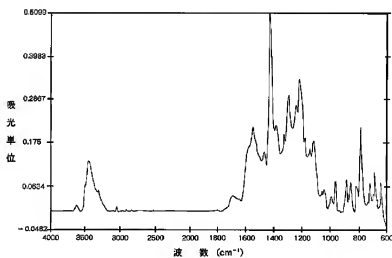
【図1】本発明のヨードボルフィリン誘導体のうちの5, 10, 15, 20-テトラキス (3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシフェニル) ボルフィン (p-TI₂ PP) の赤外線吸収スペクトルである。

【図2】本発明のヨードボルフィリン誘導体のうちの5, 10, 15, 20-テトラキス (3, 5-ジヨード-2-ヒドロキシフェニル) ボルフィン (o-TI₂ PP) の赤外線吸収スペクトルである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 高野 弘
東京都北区王子5-26-20 栄研化学株式
会社王子事業所内